

Magencarcinom: Onkologische und Endoskopische Strategien

Prof. Dr. med. Wolfgang SCHEPP

Städt. Klinikum München GmbH, Krankenhaus M.-Bogenhausen
Abt. Innere Medizin II

Epidemiologie:

Das Magencarcinom ist trotz sinkender Inzidenz für das distale Magencarcinom und Zunahme für Tumore des gastroösophagealen Übergangs, zu denen auch die Kardiakarzinome gehören, Ursache von 10% der Krebsneudiagnosen sowie verantwortlich für 12% aller Krebstodesfälle. Im Jahre 2000 gab es in Deutschland 21.000 Neuerkrankungen (Krebsreg. und RKI 2004). Die chirurgische Resektion bleibt die einzige kurative Option. Es ergeben sich vergleichsweise schlechte 5-Jahresüberlebensraten aller Stadien zwischen 15 und 35% (St. I 58-78%, St. II 34% (Hundahl et al: Cancer 88:921-932 2000)). In den letzten Jahren kommen jedoch zunehmend Daten zum Ausmaß der operativen Resektion und zusätzlicher perioperativer Therapien auf, die Hoffnung auf ein besseres Outcome der Patienten machen. Grundsätzlich ist ein multidisziplinäres Panel z.B. im Rahmen eines regelmäßig tagenden Tumorboard zur Therapieplanung zu fordern.

Staging-Algorithmus und Risikofaktoren:

Die Auswahl einer geeigneten onkologischen und endoskopischen Behandlungsstrategie setzt ein adäquates Staging voraus. Hier liegt die Domäne der Endosonographie im T-Staging (Problem des T4-Stagings), Sonographie / Computertomographie / PET im N- und M-Staging sowie der Laparoskopie (Minilap) (T3/T4) zur Diagnose einer bildgebend nicht erfassten Peritonealcarcinose. Beachtet werden muß beim Magenfrühcarcinom (Einteilung nach Murakami) die Infiltration der Mukosa und Submukose (LK-Metastasierung 2 resp. 20%) Hier ergeben sich Möglichkeiten zur lokalen endoskopischen Therapie des Magenfrühcarcinoms.

Chirurgische Standards:

Auch wenn die Diskussion über den Wert einer D1 oder D2-Lymphadenektomie stadienabhängig weitergeht herrscht derzeit jedoch noch Konsens über die Notwendigkeit einer R0-Resektion und einer D2-Lymphadenektomie ohne gleichzeitige Splenektomie oder Pankreaslinksresektion.

Neoadj. Therapie:

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass primär irresektable Patienten von einer platin-basierten neoadj. Chemotherapie profitieren, indem durch die Behandlung eine höherer Rate an R0-Resektionen erreicht wird. Entscheidend für die Etablierung neoadj. Therapiekonzepte ist die britische Magic Trial Studie. Hier konnte durch eine neoadj./adj. Chemotherapie bei Patienten im Stadium II/III nach dem ECF-Schema beim operablen Magencarcinom (75% der Studienteilnehmer) eine Verlängerung des progressionsfreien Überleben sowie des Gesamt Überlebens, ein effektives Downsizing mit einer 10% höheren Rate an R0-Resektionen erreicht werden. Gegenüber der alleinigen Operation ergab sich kein Unterschied bzgl. Morbidität und Mortalität. Allerdings konnten nur 40% der neoadj. Behandelten Patienten auch postoperativ (Komplikationen/Gewichtsverlust) chemotherapiert werden. Dies bestärkt grundsätzlich die Notwendigkeit von präoperativen Ansätzen. Derzeit wird als Konsequenz eine Nachfolgestudie mit Implementierung des

Antiangiogenesekonzeptes und der angenehmeren oralen 5-FU Gabe (Avastin/ECX – MAGIG-B) durchgeführt.

Adj. Therapie:

Aus einigen Metanalysen ergibt sich bzgl. einer alleinigen adj. Chemotherapie kein entscheidender Benefit für die Patienten. Es konnte lediglich in einigen Studien, die teilweise methodischen Schwächen hatten, eine mögliche Verbesserung des Gesamtüberlebens um 3 - 4% gezeigt werden. Dies hat jedoch nicht zu einer allgemeinen Empfehlung in Europa geführt.

Die Daten zur adj. Radiochemotherapie sind ebenfalls kontrovers zu diskutieren. Aufgrund der Ergebnisse der Intergroup-Studie (INT-0116) gehört diese Therapieform in den USA zum Standard einer adj. Therapie nach Operation eines Magencarcinoms. Es gibt jedoch einige landestypische Besonderheiten und meth. Schwächen zu beachten, die letztendlich nicht zu einer solch breiten Etablierung der Therapie in Europa geführt haben. Zum einen konnte zwar ein Krankheitsfreies ÜL bzw. Gesamtüberleben der RTX zur alleinigen OP von 30 gegenüber 12 Monaten resp. 35 gegenüber 26 Monaten gezeigt werden, jedoch bestand kein einheitlicher chirurgischer Standard (54% < D1, 10% D2-Resektion) des Weiteren keine adäquate Chemotherapie (5-FU-Bolus) und Radiotherapie. Man muss daher vermuten, dass die Studie lediglich zeigt, dass die genannten Schwächen durch die adj. Therapie ausgeglichen wurden. Allerdings ergibt sich hieraus auch eine Rationale, nicht adäquat operierte Pat. (<D2, R1/R2) mit einer hohen Anzahl an befallenen Lymphknoten adj. komb. zu behandeln, insbesondere unter dem Hintergrund der hohen Lokalrezidivrate von bis zu 50%. Als Folge hieraus ist eine randomisierte Phase III Studie auf den Weg gebracht worden, die nach Resektion bei Patienten mit Magenkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus eine adäquate Radio-Chemotherapie (5-FU vs. ECF) untersucht.

Pall. Therapie:

Seit langem werden Versuche unternommen, neue Substanzen auch in zweifach oder dreifach - Kombinationen in der pall. Situation zu implementieren. Die Prognose von Patienten mit metastasiertem Magencarcinom ist mit einem medianen Überleben von 3-4 Monaten für Best-Supportive-Care (BSC) und aktuell ca. 9-11 Monaten für chemotherapeutisch behandelte Patienten schlecht. Der Vorteil der Chemotherapie bzgl. einer Best-Supportive-Care (BSC) konnte bereits durch eine 5-FU Monotherapie sowie dann auch in Kombinationstherapien wie FAMTX und schließlich ECF gezeigt werden. In der Folge wurden neben Cisplatin (ECF/PLF-Schema) auch 2005 in Phase III Studien die gleichwertige Wirksamkeit von Irinotekan (Dank2005 IF vs. CF) (Vorteil der geringeren Nephrotox. vs. Cisplatin) und Docetaxel (TAX325-Studie TCF vs CF) gezeigt. Letzteres führte sogar zu einer sign. Verbesserung des Gesamtüberlebens. Einschränkend ist hier jedoch eine deutlich höhere Toxizität bzgl. Neutropenie und febriler Neutropenie (82,3% resp. 30% Grad 3/4), bei sogar diskret verbesserter Lebensqualität, zu bemerken. Hier gilt es ein verträglicheres Schema ggf. unter zusätzlicher Prophylaxe mit G-CSF zu etablieren. Letztendlich ergibt sich für die pall. Situation ein umfangreiches Instrumentarium an unterschiedlichen Therapien ähnlicher Wirksamkeit, so dass die Therapie entsprechend dem Nebenwirkungsprofil ausgesucht werden kann. Nach den Daten der kürzlich publizierten REAL 2 Studie, die in einem 2x2 Design das ECF Protokoll gegen Protokolle mit Capecitabine und Oxaliplatin verglich, konnte nun eine Gleichwertigkeit von Xeloda vs. 5-Fu und Oxaliplatin vs. Cisplatin gezeigt werden. Hier ergab sich sogar eine signifikante Überlegenheit bzgl. des Gesamtüberlebens mit 11,2 Monaten in der Kombination mit Xeloda und Oxaliplatin (Epirubicin). Die Studie war jedoch nur auf Gleichwertigkeit konzipiert, so dass dieser Umstand berücksichtigt werden muß. Letztendlich scheinen sich einzelne Substanzen wie Docetaxel, orales 5-FU und Oxaliplatin in der Kombination für zukünftige Studien anzubieten. Bezüglich einer

Bewertung anderer oraler Therapie wie S1, der sog. Zielgerichteten Therapien (Cetuximab/Avastin) in der Behandlung des Magencarcinoms müssen die laufenden Studien abgewartet werden.

Endoskopische Strategien:

Die kurative endoskopische Therapie (Mukosaresektion EMR)) beschränkt sich auf das Magenfrühcarcinom. Hierbei ist insbesondere die Ausdehnung über die Mukosa zu beachten. Bei SM1-Infiltration, also Infiltration in den oberen Anteil der Submukosa, steigt bereits die Rate der Lymphknotenmetastasierung dramatisch von ca. 3% auf 25% an. Bei internistischen Kontraindikationen gegen eine Operation oder EMR ist auch eine Therapie mit Argon-Plasma-Koagulation oder Photodynamischer Therapie denkbar. Bei Magenausgangsstenosen können verschiedene Stentsysteme zur Überbrückung der Tumorstenose und Wiederherstellung der Nahrungspassage eingesetzt werden.